



1^{ère} journée de pathologie infectieuse méridionale ambulatoire

FIÈVRE DE RETOUR DES ILES...

Hervé Haas
Philippe Minodier

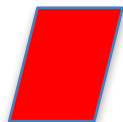
Nous sommes en Juillet 2016, **Joseph 3 ans** revient d'un séjour de **14 jours à Punta Cana**

Deux jours après son retour, il présente une fièvre à 39,5°C maximum, oscillante, isolée

Les parents vous le montrent après 2 jours de fièvre, isolée sans signes respiratoires. L'examen clinique est normal

La bandelette urinaire est négative
et la CRP microméthode est à 28 mg par litre

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?



Dengue



Zika



Chikungunya



Infection virale classique



Quel(s) examen(s) demandez-vous ?



Aucun



PCR Chikungunya



PCR Zika



Sérologie Zika



Pensez-vous avoir des moustiques tigre (susceptibles de transmettre la maladie) dans votre région ?



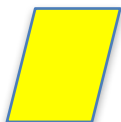
Oui



Non



NSP

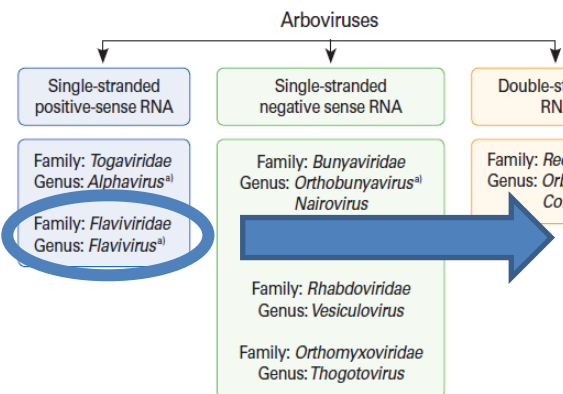


Je ne sais pas reconnaître un moustique tigre

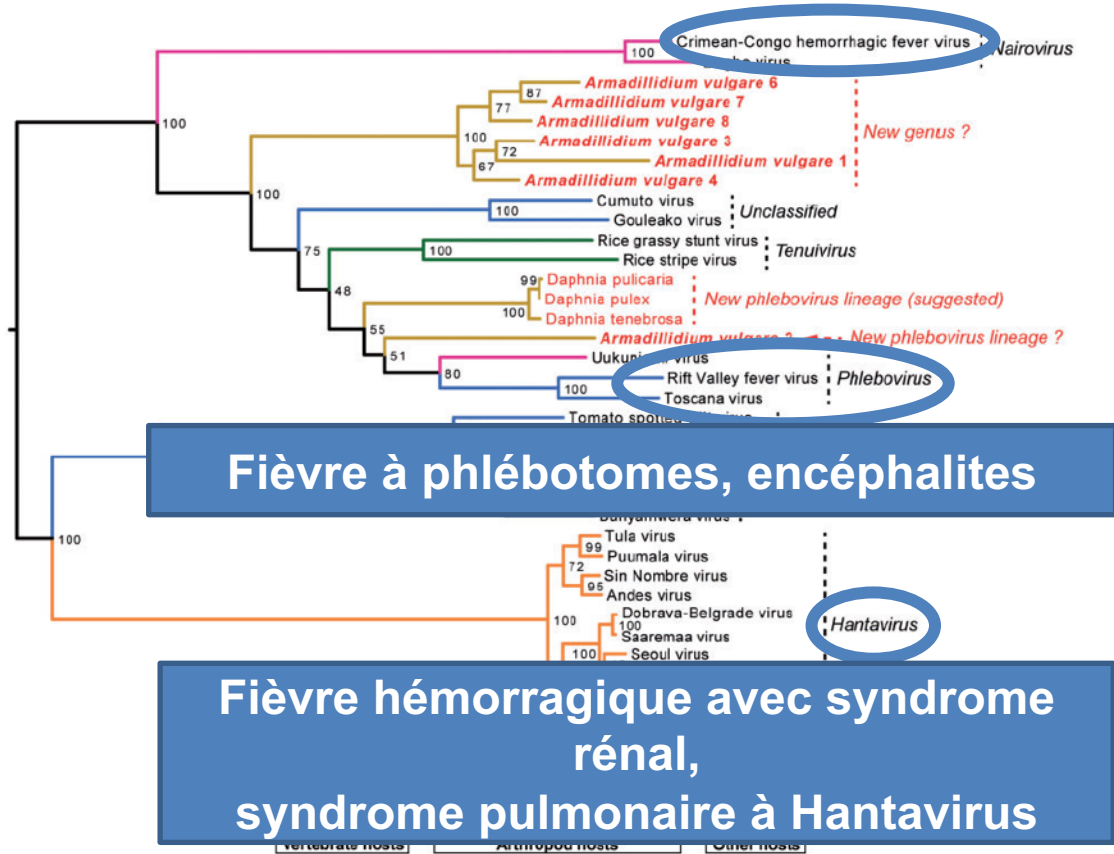
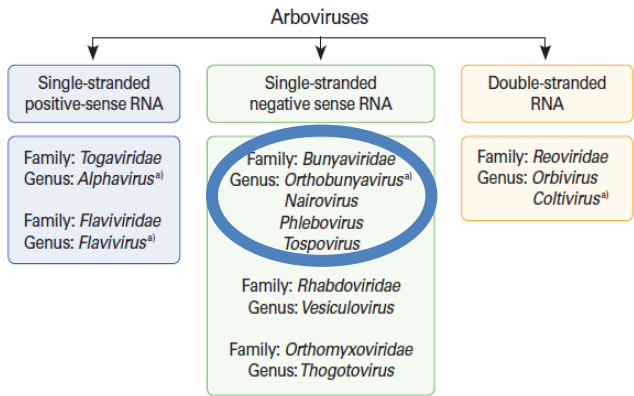


Qu'est-ce qu'une arbovirose ?

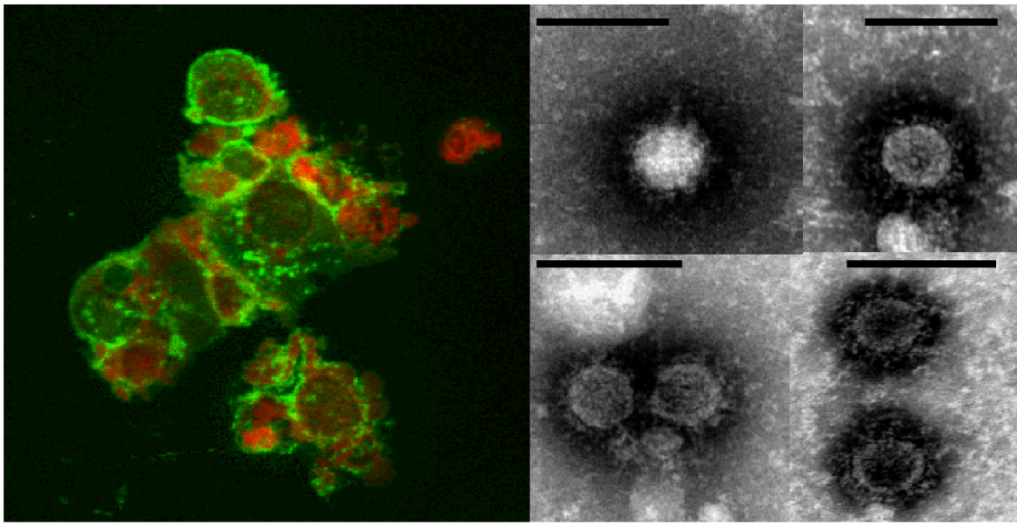
- **ARthropod-BORne virus** : virus transmis par un arthropode
- Il s'agit d'une **maladie vectorielle** : **Culex, Aedes** essentiellement
- D'autres maladies vectorielles ne sont pas des arboviroses : paludisme (Anophèles), rickettsioses (Tiques), leishmaniose (Phlébotomes)
- Mais leur prévention est identique : **protection personnelle anti-vectorielle** !
- Arbovirose : d'un risque hypothétique (« tropiques »)... à un risque certain (outremer, métropole)



Virus groups	Virus species	Virus strains/Subtypes	Abbr.	Geographic distribution	Animal disease
Mosquito-borne flaviviruses	Japanese encephalitis virus	Japanese encephalitis virus	JEV	Asia	Pigs, horses
Japanese encephalitis virus group	West Nile virus	St. Louis encephalitis virus	SLEV	Americas	Birds
	Murray Valley encephalitis virus	West Nile virus	WNV	Worldwide	Reptiles, birds, mammals
		Murray Valley encephalitis virus	MVEV	Australia, Papua New Guinea	Young sheep and monkeys
		Alfuy virus	ALFV	Australia	Unknown
	Koutango virus	Koutango virus	KOUV	Senegal	Unknown
	Cacipacore virus	Cacipacore virus	CPCV	Brazil	Unknown
	Usutu virus	Usutu virus	USUV	Africa, Europe	Birds
	Kunjin virus	Kunjin virus	KUNV	Australia, Indonesia, Europe	Unknown
	Yaounde virus	Yaounde virus	YAOV	Central Africa	Unknown
	Dengue virus	Dengue virus 1	DENV-1	Tropics, subtropics	Primates (sylvatic)
	Dengue virus	Dengue virus 2	DENV-2	Tropics, subtropics	Primates (sylvatic)
	Dengue virus	Dengue virus 3	DENV-3	Tropics, subtropics	Primates (sylvatic)
	Dengue virus	Dengue virus 4	DENV-4	Tropics, subtropics	Primates (sylvatic)
	Yellow fever virus	Yellow fever virus	YFV	Tropical Africa and South America	Primates
	Wesselsbron virus	Wesselsbron virus	WSLV	Africa, Madagascar, Thailand	Sheep, goat, cattle
	Sepik virus	Sepik virus	SEPV	New Guinea	Unknown
	Arca virus	Arca virus	AROAV	Venezuela	Unknown
	Bussuquara virus	Bussuquara virus	BSQV	Brazil, Colombia, Panama	Unknown
	Iguape virus	Iguape virus	IGUV	Brazil	Unknown
	Naranjal virus	Naranjal virus	NJLV	Ecuador	Unknown
	Kokobera virus	Kokobera virus	KOKV	Australia, Papua New Guinea	Unknown
	Stratford virus	Stratford virus	STRV	Australia	Unknown
	Bagaza virus	Bagaza virus	BAGV	Africa	Unknown
	Ilheus virus	Ilheus virus	ILHV	South and Central America	Unknown
	Rocio virus	Rocio virus	ROCV	Brazil	Birds
	Israel turkey meningoencephalitis virus	Israel turkey meningoencephalitis virus	ITV	Israel, South Africa	Turkeys
	Ntaya virus	Ntaya virus	NTAV	Africa	Unknown
	Tembusu virus	Tembusu virus	TMUV	Malaysia, Thailand	Unknown
	Zika virus	Zika virus	ZIKV	Africa, Asia, Micronesia	Unknown
Possibly mosquito-borne flaviviruses	Kedougou virus	Kedougou virus	KEDV	Senegal, CAR	Unknown
Kedougou virus group	Banzi virus	Banzi virus	BANV	South Africa	Unknown
Edge Hill virus group	Bouboui virus	Bouboui virus	BOUV	Africa	Unknown
	Edge Hill virus	Edge Hill virus	EHV	Australia	Unknown
	Jugra virus	Jugra virus	JUGV	Malaysia	Unknown
	Saboya virus	Potiskum virus	POTV	Africa	Experimental fatal disease: chicken
	Saboya virus	Saboya virus	SABV	Africa	Unknown
	Uganda S virus	Uganda S virus	UGSV	Africa	Unknown

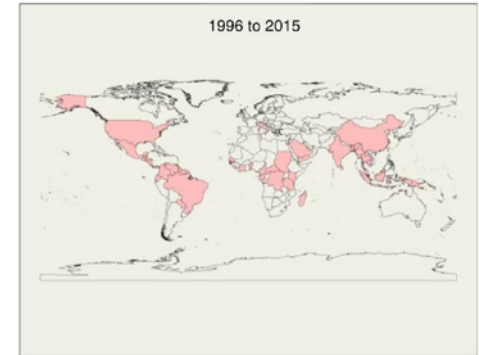
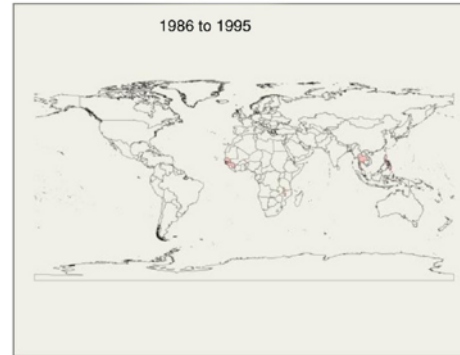
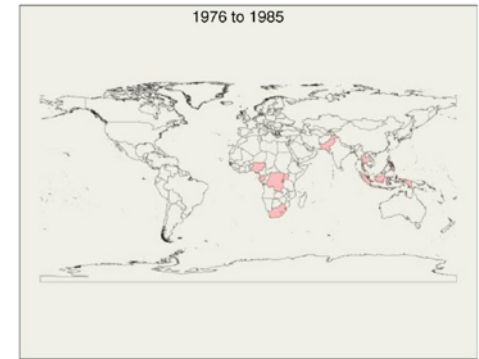


CHIKUNGUNYA



Chikungunya

- 1^{ère} épidémie Tanzanie 1952
- « **marcher courbé** »
- Epidémie 2006 Réunion
- **Vecteurs = *Aedes***
- *A. aegypti* et *albopictus*, anthropophiles
- *A. albopictus* adaptatif climats tempérés
- Risque importation (Italie 2007)



Clinique

Clinical features	Adults	Children
Fever	100 %	100 %
Skin manifestations		
Rash (maculopapular)	33 - 50 % (trunk or limbs)	33 - 60 % (diffuse)
Bullous / blistering	Rare or photosensitivity	38 - 48 % < 6 months
Pigmentary changes	Rare	42 %
Oral ulcers	16 %	Rare
Acute musculoskeletal manifestations	60 - 99 %	30 - 50 %
Chronic joint manifestations	50 - 60 % at 2 years	5 - 11 % at 2 years
Hemorrhagic manifestations		
Purpura, ecchymoses	< 5 %	10 %
Severe bleeding (nose, gums, gut, shock)	Rare	Not rare in neonates
Neurological manifestations		
Headache	40 - 80 %	15 %
Seizures, encephalitis / encephalopathy	< 1 %	14 % - 32 % < 5 years
Asymptomatic disease	16 - 27 %	35 - 40 %

Incubation courte (1-12 j)

Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 789-91

Eruptions



Collection personnelle. P. Minodier

Eruptions vésiculo-bulleuses



Collection personnelle. P. Minodier



Eur J Pediatr 2010;169:67-72

Troubles hémodynamiques



Collection personnelle. P. Minodier

Manifestations neurologiques

- Inde 1964 : 6 méningismes, LCR normal
- Cambodge 1970 : 2 encéphalites
- Réunion 2006 : 30 enfants
 - 12 encéphalites, 10 convulsions fébriles, 4 méningites, 2 ADEM
 - À 6 mois : 5/30 : séquelles neurologiques
- LCR souvent normal ou peu modifié. PCR CHIKV pas toujours positive
- Possibilité de syndromes de Guillain-Barré

Transmission materno-foetale

Multidisciplinary Prospective Study of
Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections
on the Island of La Réunion

PLOS MEDICINE March 2008 | Volume 5 | Issue 3 | e60

Transmission verticale si virémie intra-partum

pre- or intrapartum. With the exception of three early cases, all infections were exclusively observed in near-term deliveries (median 36 wk) in the context of intrapartum viremia (19 cases of

onates; 678 (9.0%) of these parturient
) during antepartum, and 61 (0.8%) in

Asymptomatique à naissance, début à J4

Fièvre, prostration, douleur 100%

↓ **plaq 89%**

were present in 100% of cases and thrombocytopenia in 89%.
ten cases (52.6%) and mainly consisted of encephalopathy ($n = 9$)
pathologic MRI findings (brain swelling, $n = 9$; cerebral hemorrhage
towards persistent disabilities.

tical transmission rate 48.7%). Cesarean
infected neonates were asymptomatic at
range 3–7 d). Pain, prostration, and fever

Encéphalite 50%

Evolution à long terme des NN infectés

Neurocognitive Outcome of Children Exposed to
Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection:
The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island



PLOS | NEGLECTED
TROPICAL DISEASES

July 2014 | Volume 8 | Issue 7 | e2996

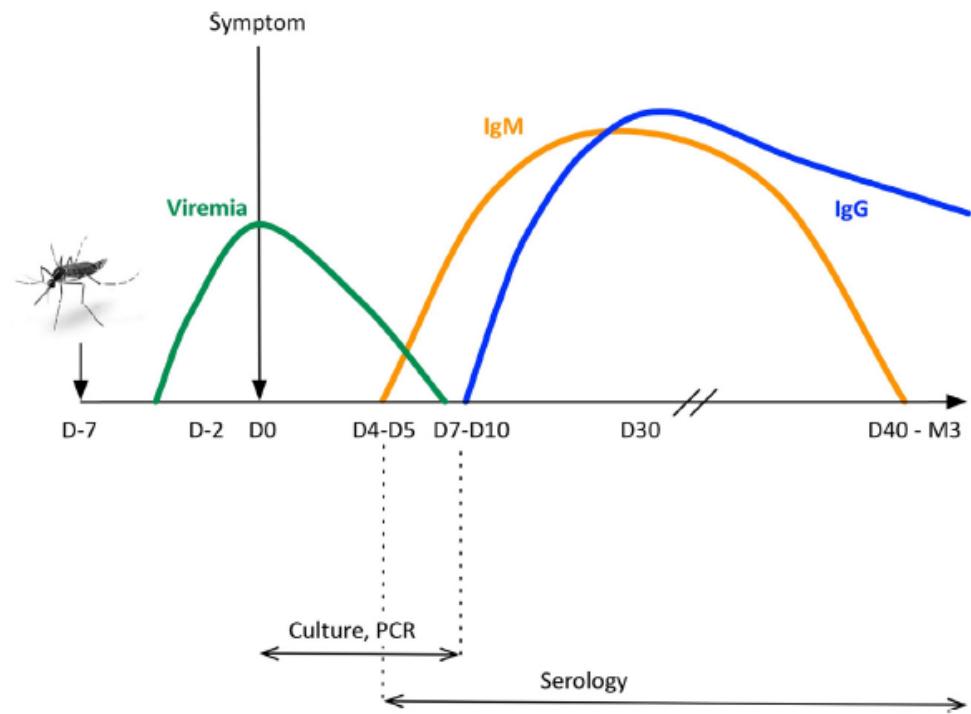
Quotient de développement plus faible

Children compared to 100.2 (95%CI: 98.0–102.5) in children who had a GND compared to 15% (n=21) of uninfected children ($P<0.001$). Specific neurocognitive delays in p-CHIKV-infected children were as follows: coordination and language (57%), sociability (36%), movement/posture (27%). After adjustment for maternal social situation, small for gestational age, and head circumference, p-CHIKV infection was found associated with GND (incidence rate ratio: 2.79, 95%CI: 1.45–5.34). Further adjustments on gestational age and head circumference did not change the association of p-CHIKV infection on neurocognitive outcome. The mean DQ was significantly lower in severe children than in non-severe children (77.6 versus 91.2, $P<0.001$). In addition, 40% of children developed a microcephaly (head circumference <-2 standard deviations), and four matched the definition of cerebral palsy. MRI scans showed severe restrictions of white matter areas, predominant in the frontal lobes in these children.

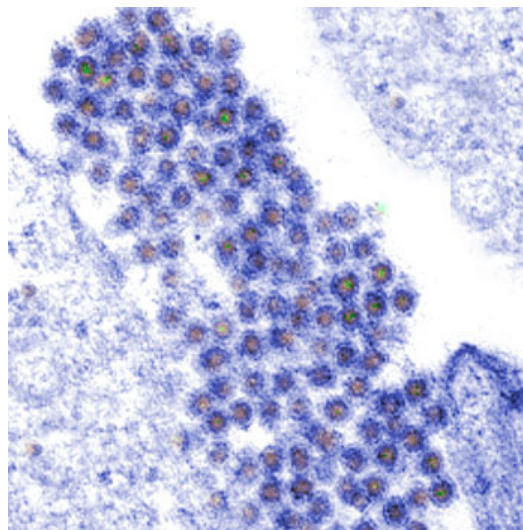
Retard global des acquisitions 51%

**Encéphalopathies NN :
QD encore plus faible, 40% microcéphalie, 1/3 paralysie cérébrale**

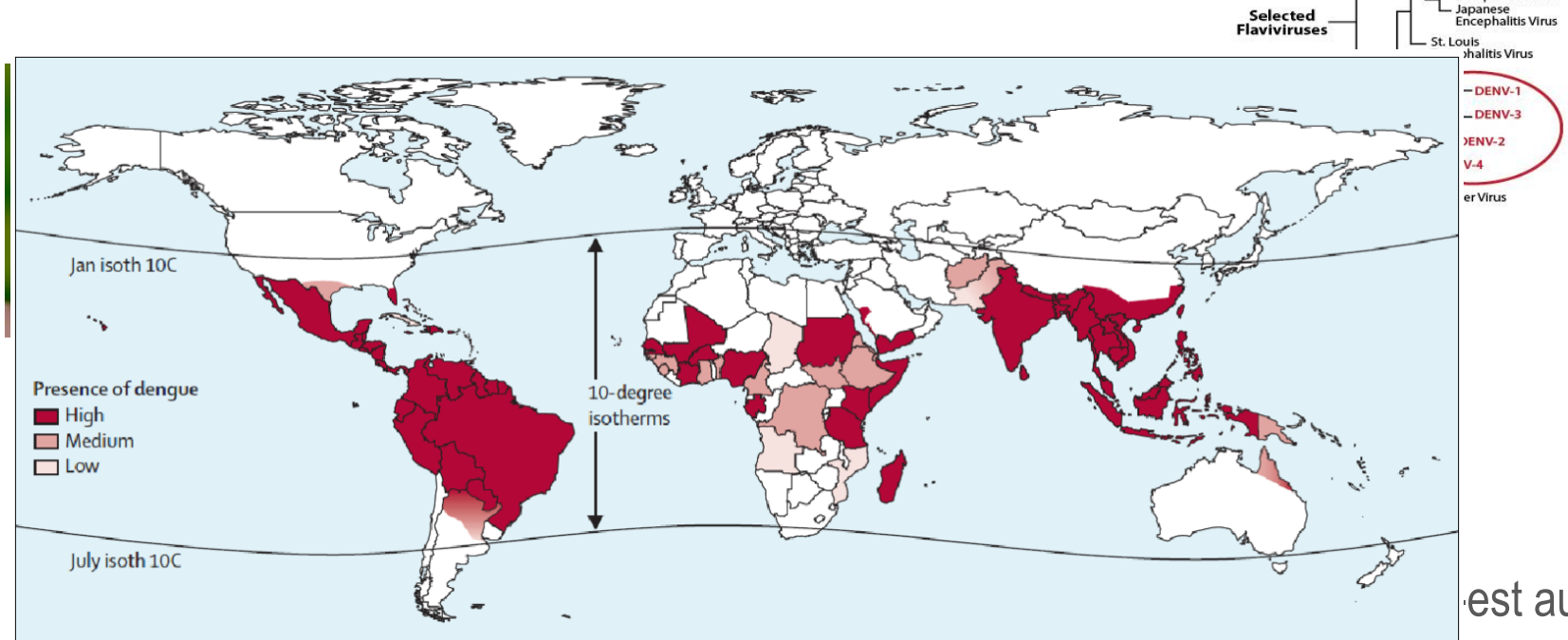
Diagnostic biologique



DENGUE



Le virus de la dengue (DENV)



est aux

2013 : 100 pays, 390 millions d'infections, 96 millions cas

Lancet 2015;385(9966):453-65

Dengue : clinique

Dengue probable

Vie/séjour lors d'un voyage dans une zone d'endémie de la dengue. Présence de fièvre et de 2 des critères suivants :

- Nausées/vomissements
- Éruption cutanée
- Douleurs
- Signe du lacet positif
- Leucopénie
- Tout signe d'alerte

Dengue confirmée en laboratoire

(important en l'absence de signe de fuite plasmatique)



Images P. Minodier et CDC

De la dengue simple à la dengue sévère

Critères définissant la dengue ± signes d'alerte

Dengue probable

Vie/séjour lors d'un voyage dans une zone d'endémie de la dengue. Présence de fièvre et de 2 des critères suivants :

- Nausées/vomissements
- Éruption cutanée
- Douleurs
- Signe du lacet positif
- Leucopénie
- Tout signe d'alerte

Dengue confirmée en laboratoire

(important en l'absence de signe de fuite plasmatique)

Signes d'alerte*

- Douleur ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal
- Vomissements persistants
- Accumulation liquidienne clinique
- Saignement au niveau des muqueuses
- Léthargie; anxiété
- Hépatomégalie >2 cm
- Élévation de l'hématocrite mesurée en laboratoire intervenant en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire

* nécessitant une observation étroite et une intervention médicale

Critères de la dengue sévère

1. Fuite plasmatique sévère entraînant :

- État de choc (SCD)
- Accumulation liquidienne avec détresse respiratoire

2. Saignements sévères

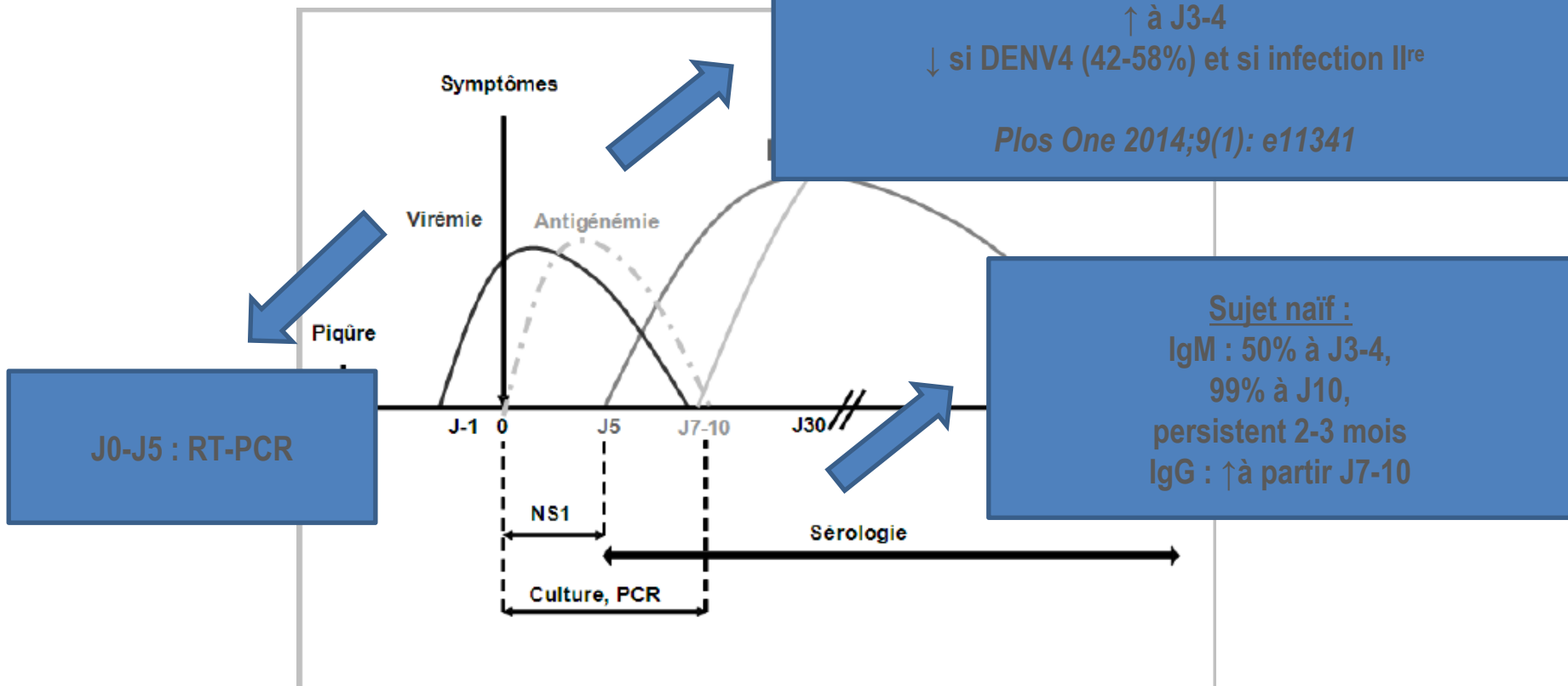
- Selon l'évaluation du clinicien

3. Atteintes organiques sévères

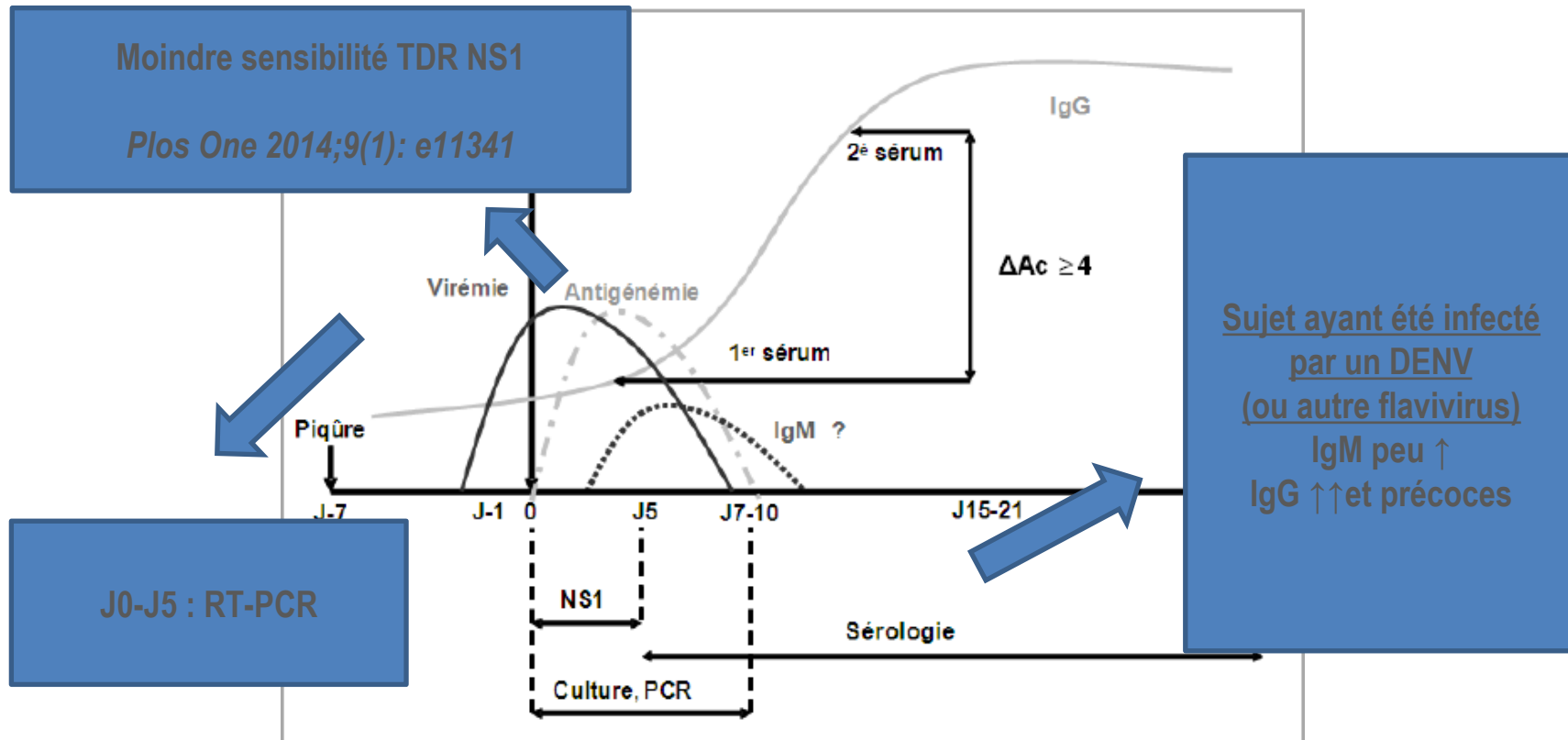
- Taux d'AST ou d'ALT hépatiques ≥ 1000
- SNC : détérioration de l'état de conscience
- Cœur et autres organes

Période critique : J3, à défervescence

Diagnostic Micro

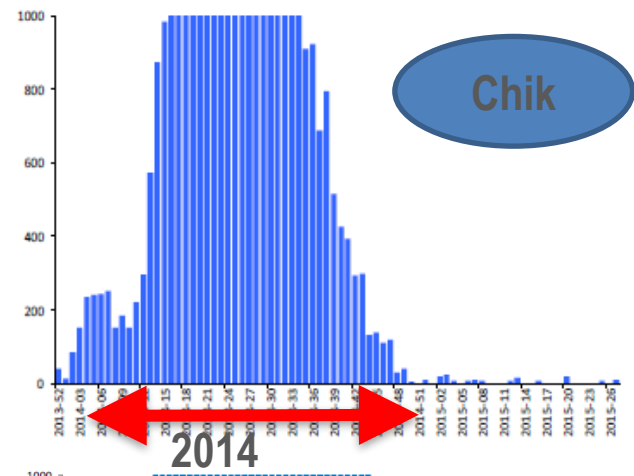
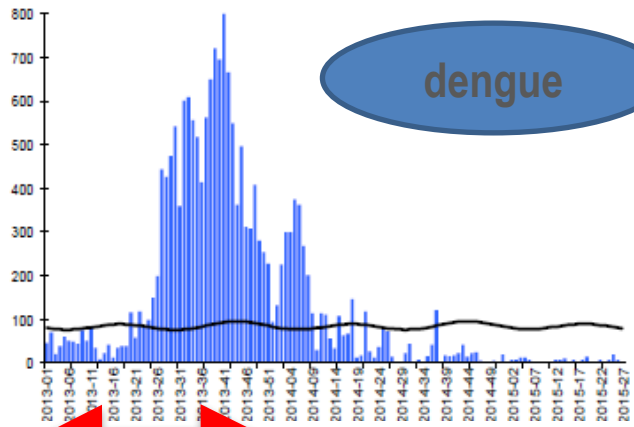


Diagnostic Microbiologique (dengue secondaire)

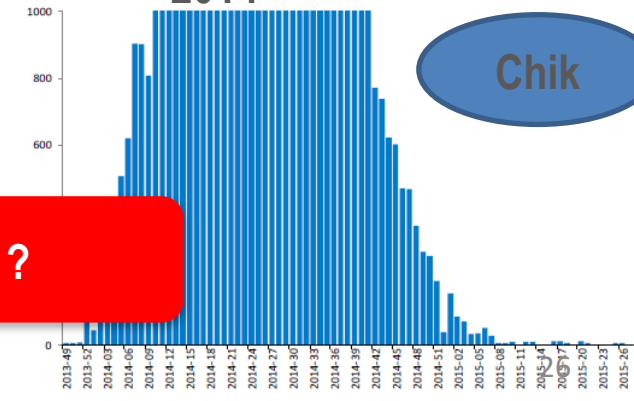
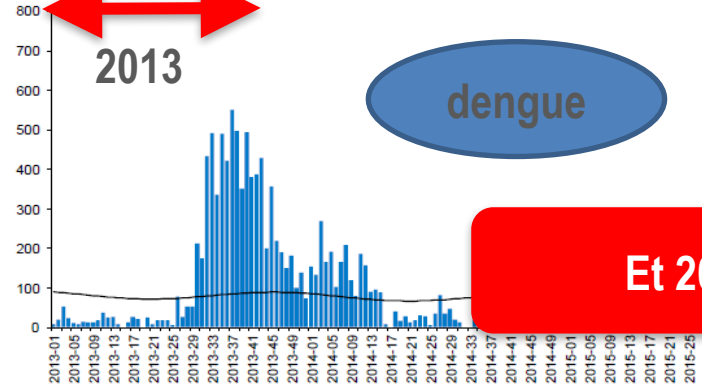


Chikungunya et dengue dans DFA

Guadeloupe



Martinique



Et 2016 ?

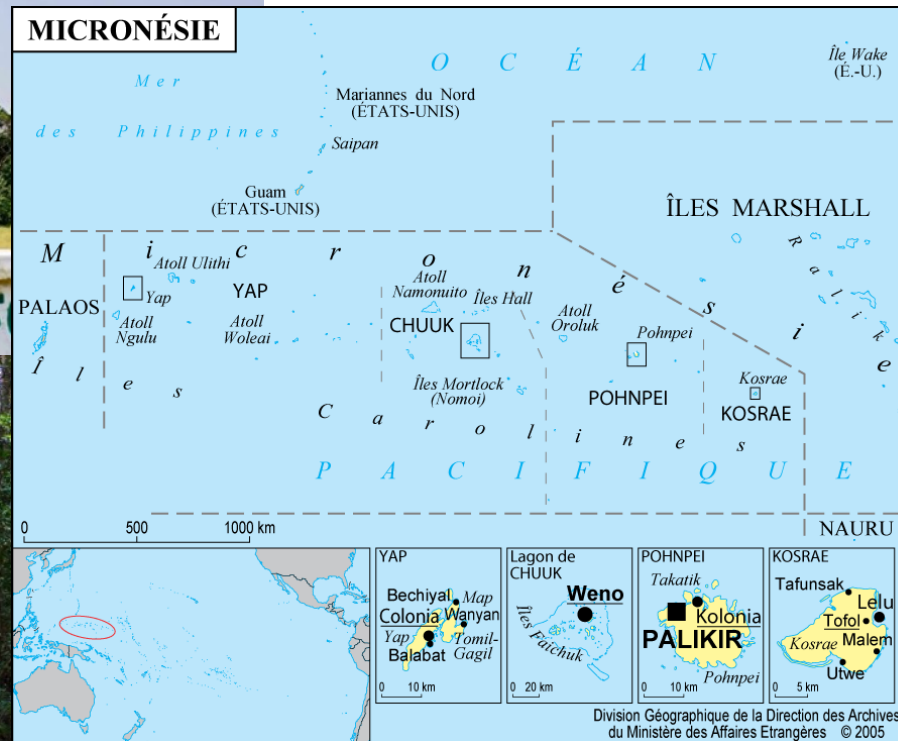
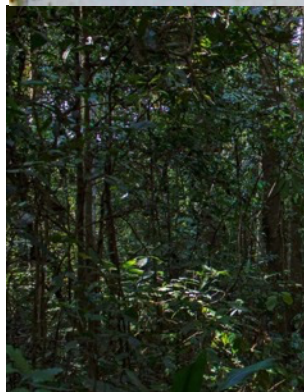
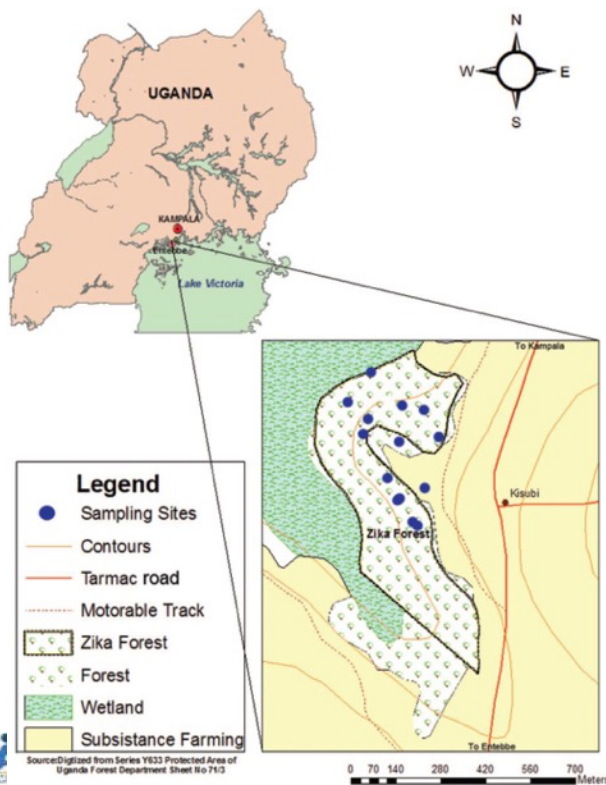
Cire Antilles Guyane

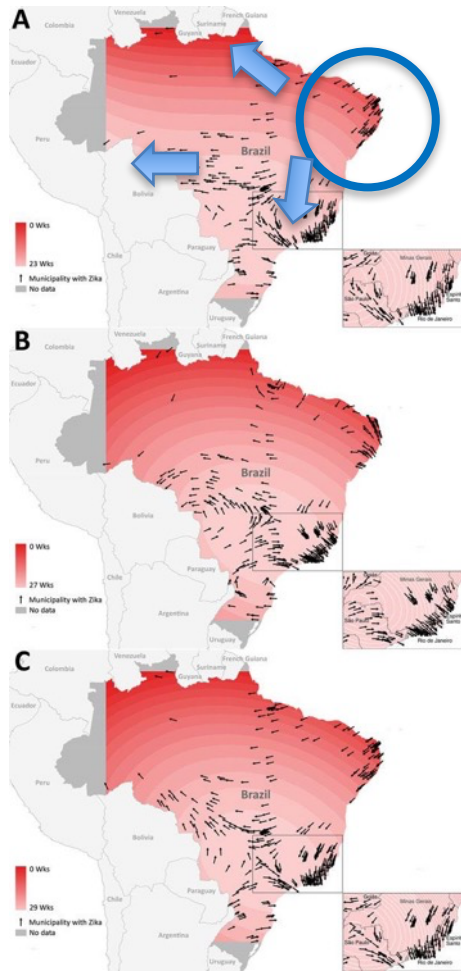
ZIKA VIRUS



Une autre arbovirose...

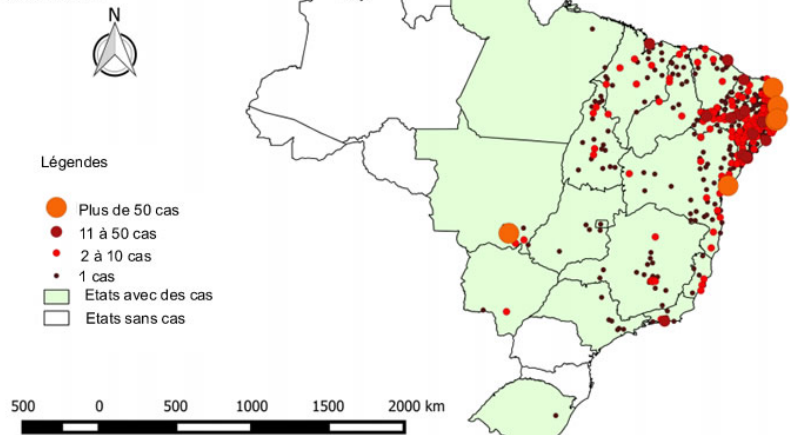
- 1947 : cas chez singes Rhésus dans forêt Zika en Ouganda





Cas de microcéphalies au Brésil

Semaine 45/2015



Copyright - Creapharma.ch. Sources: Ministère de la santé brésilien. Semaine 45 / 2015



Emerg Infect Dis 2017 Jan. DOI:10.3201/eid 2301.161274

Diagnostic clinique

- Fièvre
- Eruption, rash
- Arthralgies, arthrites
- Conjonctivite non purulente
- **80% asymptomatiques**
- Enfants : troubles digestifs associés
- Létalité très faible

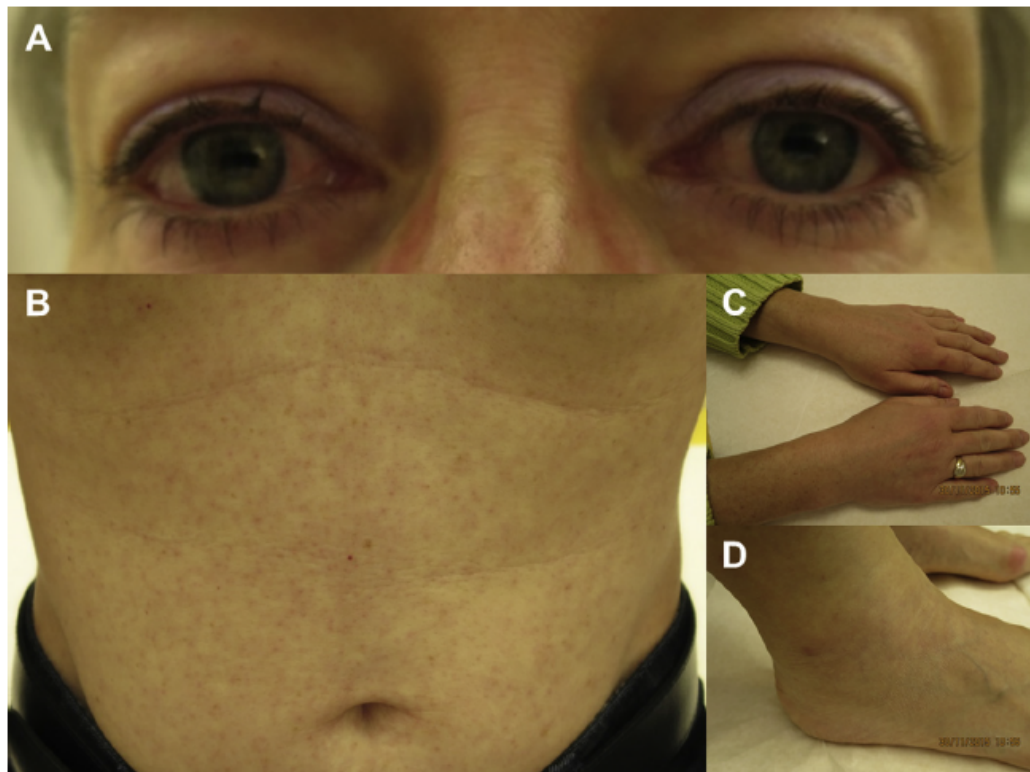
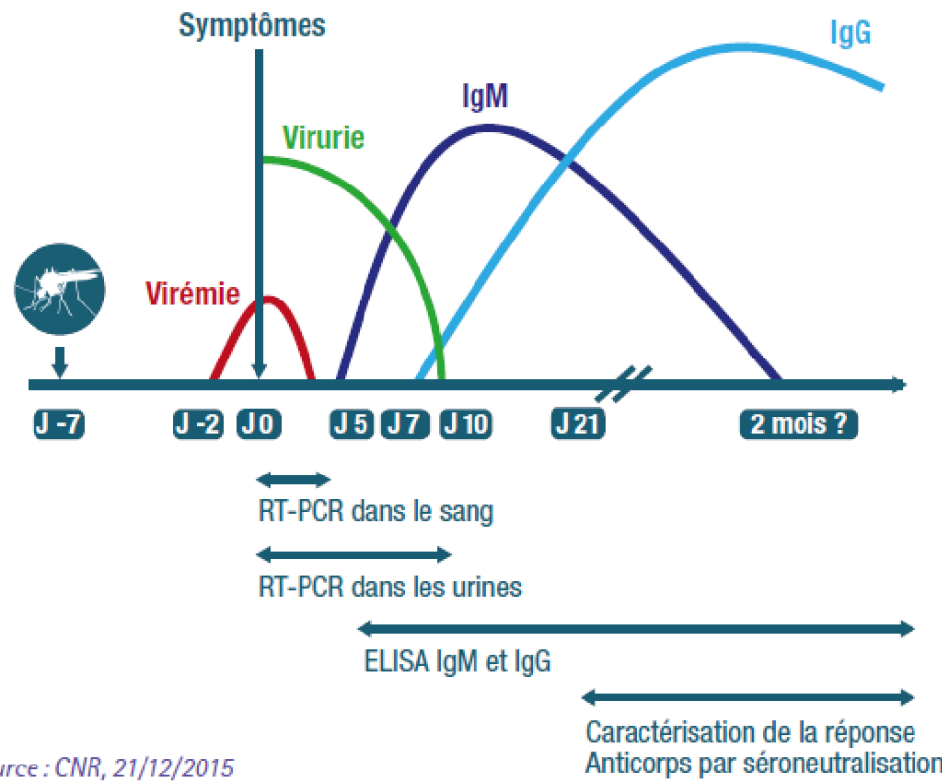


Table 2 Differential diagnosis of dengue, zika and chikungunya in symptomatic cases

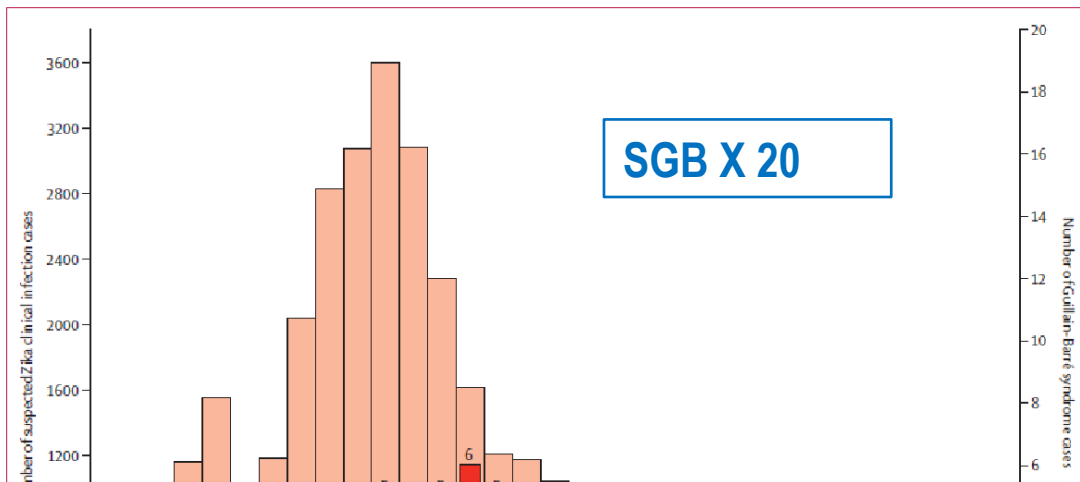
Signs/symptoms	Dengue 	Zika 	Chikungunya 
Fever (duration)  	Higher than 38 °C (4–7 days)	No fever or low fever < 38.5 °C (1–2 days)	High fever > 38 °C (2–3 days)
Skin rash (frequency)   	Moderately elevated	Elevated	Moderately elevated
Myalgia (frequency)   	+++ / ++++	++ / +++	++ / +++
Arthralgia (frequency) 	Rare	Variable, in wrists and hands, with complete regression	Frequent and in multiple joints
Severity of arthralgia	Mild	Mild/moderate	Moderate/severe
Articular/periarticular edema (frequency)	Rare	Mild severity	Frequent and moderate to severe
Non-purulent conjunctivitis 	Rare	50–90 % of cases	30 %
Headache (frequency and intensity) 	Frequent and high intensity	Frequent and moderate intensity	Frequent and moderate intensity
Pruritus 	Mild	Moderate to severe	Mild
Lymphadenopathy (frequency)	Rare	Moderate	Moderate
Neurological complications  	Encephalitis (rare)	Guillain-Barré syndrome, encephalitis (rare)	Guillain-Barré syndrome, encephalitis (predominantly in neonates)

Diagnostic biologique



Source : CNR, 21/12/2015

Syndrome de Guillain-barré



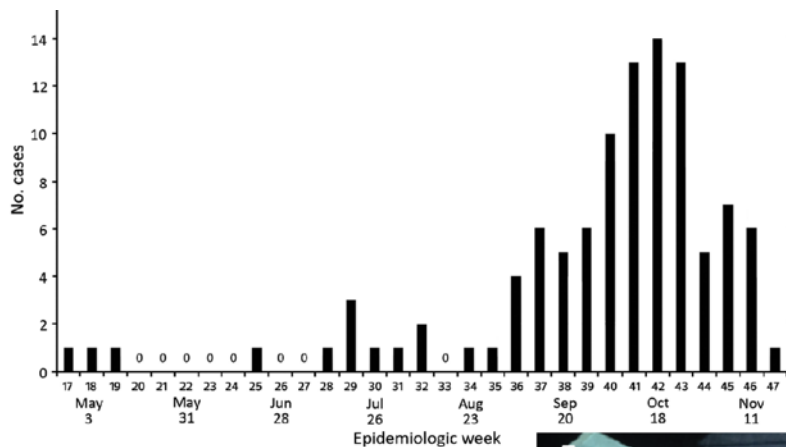
- 42 cas en PF
- 100% Ac neutralisants anti-zika (56% contrôles)
- 88% maladie récente
- 31% Ac anti-glycolipides
- Pas de différence sur séroprévalence dengue avec contrôles

Rôle de la séquence des 2 infections successives (dengue, puis zika) selon modèle des Ac facilitateurs ?

WHO WER 2016:91;73-91

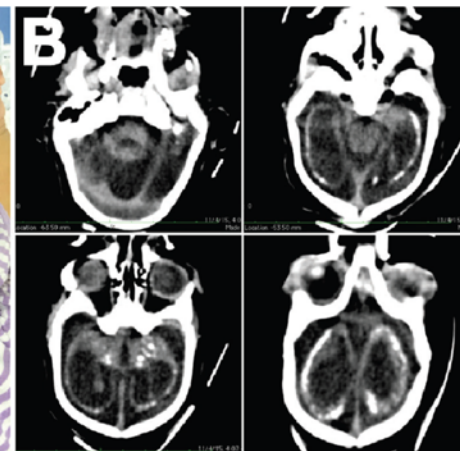
Lancet 2016:387;1531-39

Microcéphalies



Etat Pernambouc : pic Octobre 2015

Emerg Infect Dis 2016;22:1090-3



Lien épidémies zika et microcéphalies ?



RT-PCR or Zika virus-specific IgM (cerebrospinal fluid or serum)

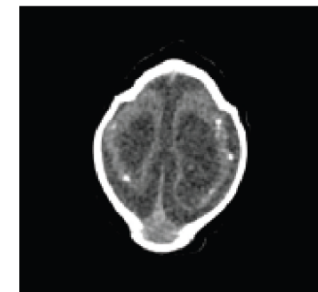
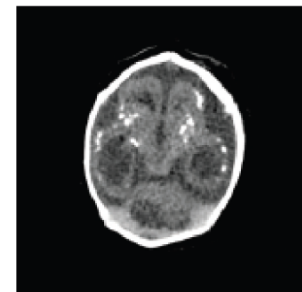
Positive	13 (41%)	0	<0.0001
Negative*	19 (59%)	62 (100%)	

RT-PCR or Zika virus-specific IgM (serum)

Positive	9 (28%)	0	<0.0001
Negative	23 (72%)	62 (100%)	

Data are n (%). * For one stillbirth and one neonatal death RT-PCR was tested in macerated tissues.

Table 2: Results based on RT-PCR or specific IgM for Zika virus in cerebrospinal fluid or serum samples for cases and in serum samples for controls

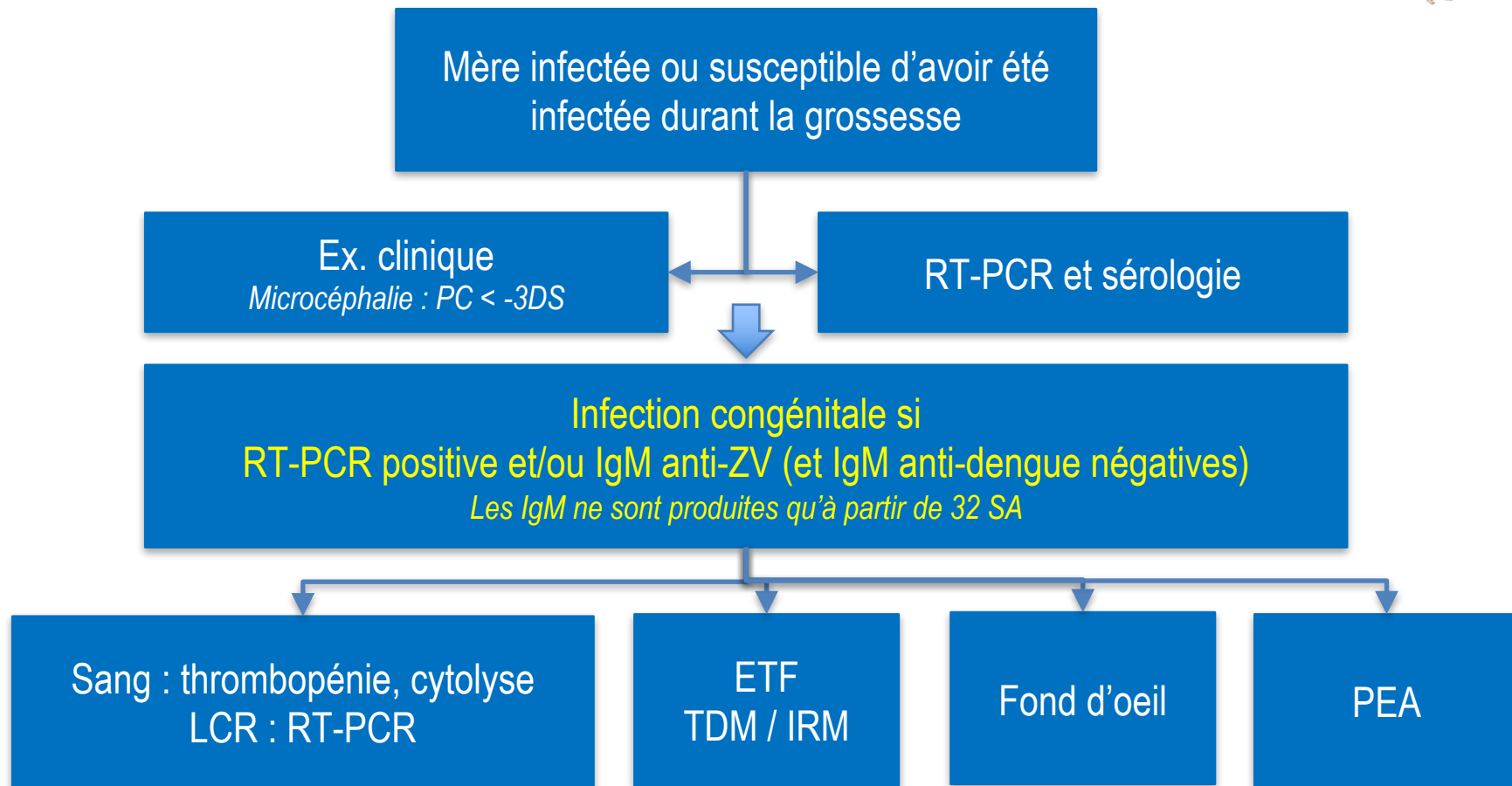


Lancet Infect Dis 2016; doi: 10.1016/S1473-3099(16)30318-8.

Microcéphalies et trimestre d'infection

	Baseline prevalence of microcephaly per 10 000 neonates	Number of microcephaly cases per 10 000 women infected in the period of risk	Risk ratio (95% CI)	p value*	AICc for model fit†
Trimester 1	2 (0-8)	95 (34-191)	53.4 (6.5-1061.2)	0.0007	0
Trimesters 1 and 2	2 (0-8)	50 (17-101)	26.4 (3.0-352.0)	0.0015	1.37
Trimesters 1, 2, and 3	2 (0-9)	42 (13-86)	20.8 (2.1-424.1)	0.0032	2.73
Trimester 2	4 (0-12)	84 (12-196)	23.2 (1.4-407.8)	0.02	5.76
Trimesters 2 and 3	4 (0-13)	53 (0-135)	11.9 (0.1-77.5)	0.05	7.67
Trimester 3	10 (3-18)	0 (0-251)	0 (0-49.3)	1.0	11.43
No association	10 (5-18)	..	..	..	7.15





Avis HCSP 21 mars 2016

Atteintes neurosensorielles

- **Troubles de l'audition**

- 5,8% des enfants avec congénital ZV + microcéphalie (69 enfants à 2-3 mois de vie)
- Enfants infectés, normaux à naissance ?

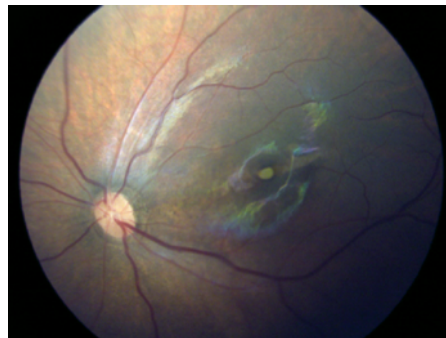
MMWR 2016;65(34):917-9

- **Troubles visuels**

- Enfants avec microcéphalie
- ... mais pas que

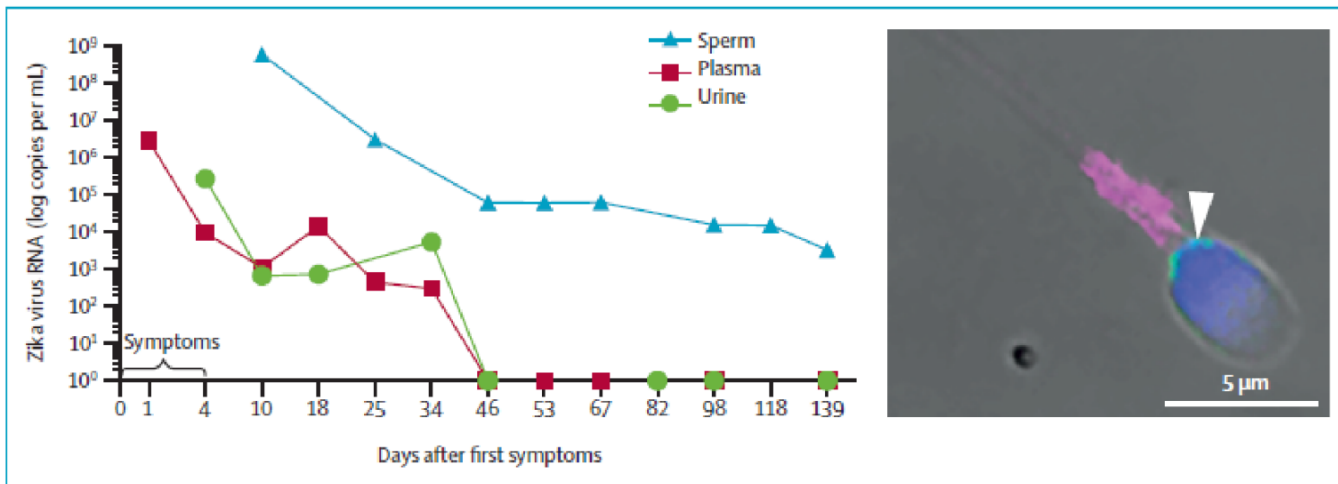
Lancet 2016;387:228 / JAMA Ophtalm 2016;134:529-35

Lancet 2016;387:2502



Transmission sexuelle

- Excrétion prolongée dans le sperme



... mais durée variable selon les patients (plus longtemps si symptomatique ?)
... y compris chez des vasectomisés (prostate ? Vésicules séminales ?)

Transmission sexuelle

- Différer projet de grossesse
- Pas de rapport sexuel non protégé avec un homme considéré à risque pdt la grossesse
- Homme considéré non à risque
 - Pas de voyage en zone endémie + pas relation non protégée avec homme à risque
 - Voyage ou zone endémie, mais pas d'Ac à J28 retour ou fin d'épidémie + pas relation non protégée avec homme à risque
 - Séropositif mais 2 RT-PCR sperme négatives (espacées d'une semaine avec 4-5 jours abstinence avant) + pas relation non protégée avec homme à risque

Avis du HCSP du 20 juin 2016

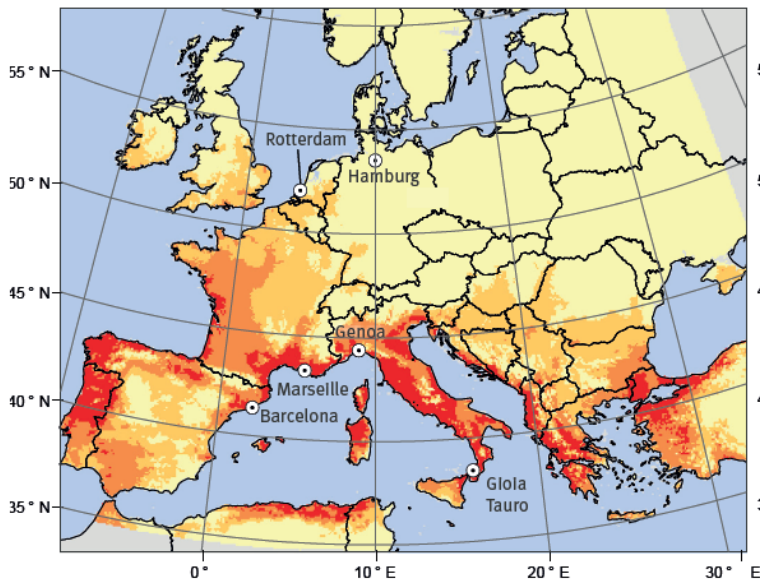
Questions en suspens

- ✓ Transmission sexuelle de la femme à l'homme (présence de particules virales dans le tractus génital féminin) ?
- ✓ Persistance du virus dans les organes génitaux féminins et risque d'infection du fœtus ?
- ✓ Durée de persistance du virus dans les organes génitaux masculins et possibilité de foyers de dormance du virus ?
- ✓ Durée de persistance du virus dans la salive et son pouvoir infectant ?
- ✓ Support de l'immunité post infection Zika chez la mère et son rôle possible sur la protection de l'embryon et du fœtus.

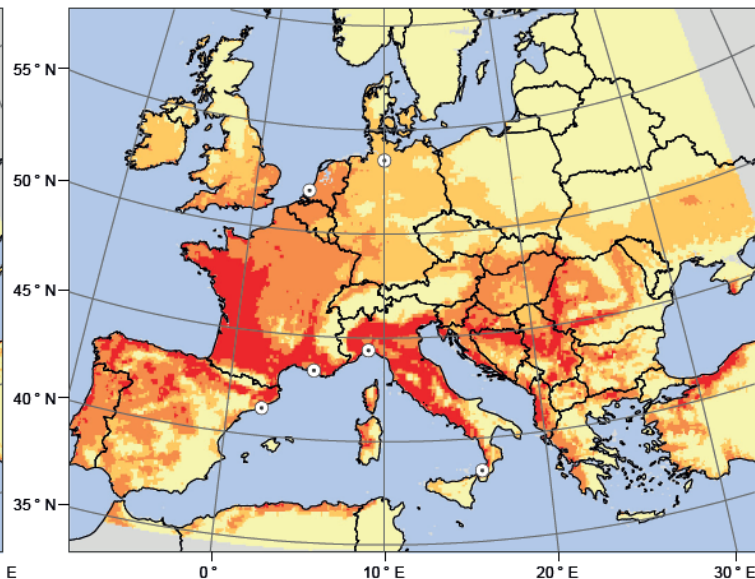
Avis du HCSP du 20 juin 2016

Capacité d'implantation d'*Aedes albopictus* en Europe

A. End of the 20th century



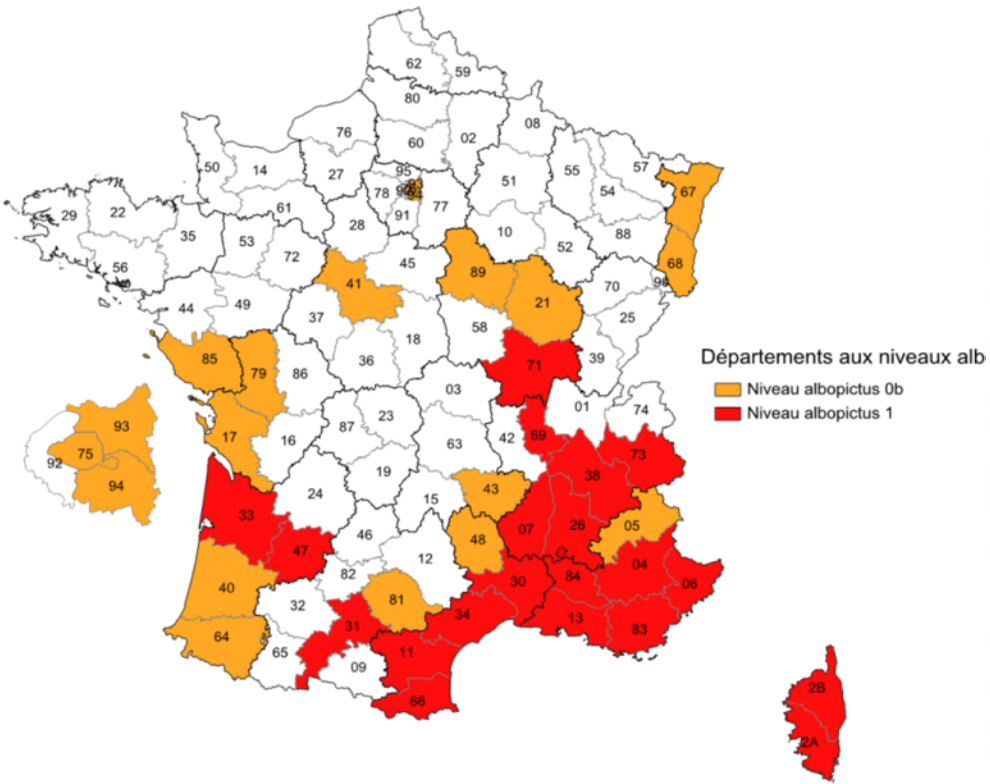
B. 2011–2040



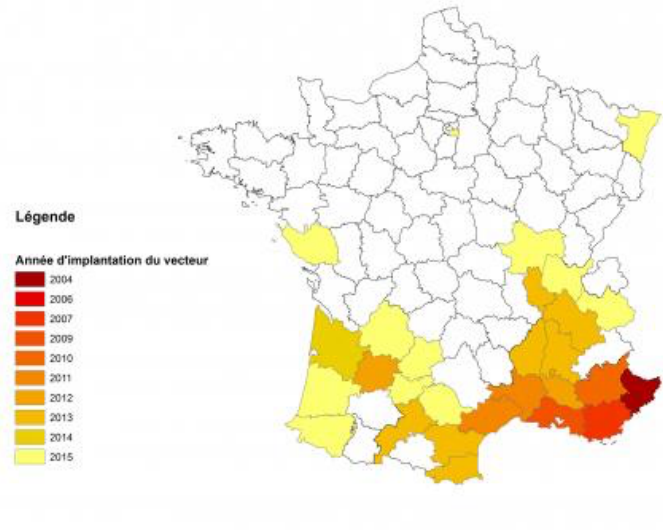
Climatic suitability for *A. albopictus*



Aedes en Europe et France

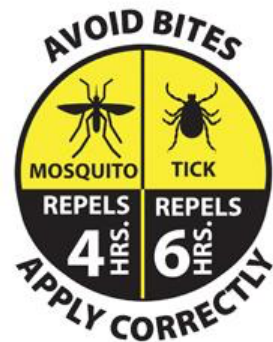


Départements et année d'implantation du vecteur Aedes albopictus en France métropolitaine



Protection personnelle anti-vectorielle

- Vêtements **couvrants**
- Imprégnation **perméthrine**
- **Moustiquaire imprégnée** peu utile ici (sauf petits enfants)
- **Répulsifs cutanés :**
 - Seuls efficaces : DEET, IR3535, KBR 3023, PMDRBO (citriodiol)
 - Limitations d'usage selon l'âge
 - Directive européenne Biocides. Problèmes d'enregistrement
 - Utilisation en cas d'épidémie : dose supérieure possible ?



Lutte environnementale



Take Home Messages

- Quand penser au Zika ?

Asympto 80% !! Finalement problème = grossesse

- Comment en faire le diagnostic ?

PCR, sérologie

- Pourquoi cette débauche d'inquiétudes et de publications dans le monde ?

Pour avoir quelque chose à dire de nouveau à la JPIPA

- Peut-il se développer aussi en métropole ?

Oui... mais pourquoi Robert, tu envisages une grossesse ?